

生存時間解析におけるランドマーク法を用いた動的予測

【背景】

がんをはじめとした慢性疾患の臨床研究では、試験開始からイベント発生までの時間である生存時間がエンドポイントとして用いられる。生存時間解析法で代表的なCox比例ハザードモデルを利用し、ある共変量をもつ対象者の生存の予測する際には、「 x 年生存率」のような試験開始から x 年後に生存している確率がよく用いられる。しかし現実の臨床現場では、観察開始時だけでなく経過途中においても、患者は「あとどれくらい生きられるのか」に興味を持っており、臨床研究の結果による「 x 年生存率」だけでは情報は不十分である場合がある。さらに、観察が長期になるにつれ、患者には「自分は治ったのか」という疑問も生まれる。

これら要求に有用と思われる解析方法が「動的予測(dynamic prediction)」である。これは、ある時点 t_{LM} におけるその後 x 年間の生存の予測分布を、時点 t_{LM} までのイベントと共変量履歴を用いてモデリングする方法である。 $t = 0$ の場合は、従来の「 x 年生存率」と同義となる。Kaplan-Meier法により推定した生存関数から、ウィンドウ幅 x におけるイベント発生確率(ある時点 t_{LM} で生存している下で時点 $t_{LM}+x$ までにイベントを発生する確率)を推定することも動的予測のひとつである。

【目的】

ある時点までの共変量履歴を利用する動的予測に対するアプローチのうち、実用的なモデルとして、Cox比例ハザードモデルを基にしたランドマーク法が近年提案された。本抄読会では、これらアプローチを用いた動的予測法を紹介する。

【方法】

ランドマーク解析はAnderson et al 1983にて提案され、しばしば医学分野での利用もみられる。あるランドマーク時点で条件付けた下で、それまでに得られた情報から以降の予後予測を行うという概念を利用している。

最も単純であるスライドランドマークモデルは、時点を細かい区間に分け、該当する区間以前のイベントは切断、以後のイベントは打ち切りと扱うことで、Coxモデルからベースラインハザードを得て、該当区間でのイベント発生確率の予測を行う。

さらに拡張したスーパーランドマークモデルは、スライドランドマークモデル同様のデータセットの加工をランドマーク時点ごとに行い、全て統合したデータセットのうち、ランドマーク時点を層とみなして層別Coxモデルのあてはめを行う。同一対象者を複数回扱うため、分散はサンドウィッチ分散を利用する。

動的予測を行うために、生存関数、つまり累積ハザードをできるだけ正確に得る必要がある。そのために、Coxモデルで置いている比例ハザード性の仮定に対して頑健な方法によっ

て、ハザードを得るほうがよい。生存関数が1、打ち切り割合が0、ハザード比の変化も小さいとみなせるような狭い区間では、Coxモデルは比例ハザード性の仮定の破たんにも頑健である。この特徴を利用した方法がランドマーク法である。

【結果】

シミュレーション実験によってランドマーク法による動的予測の性能を確認し、実データ適用を試みる。

【参考文献】

- van Houwelingen HC. Dynamic prediction by landmarking in event history analysis. *Scand J Stat.* 2007; **34**: 70-85.
- van Houwelingen HC, Putter H. Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime Data Anal.* 2008; **14**: 447-63.
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007; **26**: 2389-430.
- Fiocco M, Putter H, van Houwelingen HC. Reduced-rank proportional hazards regression and simulation-based prediction for multi-state models. *Stat Med.* 2008; **27**: 4340-58.
- Zheng YY, Heagerty PJ. Partly conditional survival models for longitudinal data. *Biometrics.* 2005; **61**: 379-91.
- Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol.* 1983; **1**:710-9.
- van Houwelingen HC, Putter H. *Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2011.